

PROCESS FOR PREPARING CEPHALOSPORIN DERIVATIVES

Patent number: KR8201564
Publication date: 1982-09-02
Inventor: CHOI SEUNG YONG (KR)
Applicant: DONG SHIN PHARMA CO LTD (KR)
Classification:
- **International:** C07D501/06; C07D501/22; C07D501/00; (IPC1-7): C07D501/22
- **European:**
Application number: KR19810001606 19810509
Priority number(s): KR19810001606 19810509

Also published as
JP57185291 (A)

✓ *english abstract*

no english patent equivalent

[Report a data error here](#)

Abstract of KR8201564

Antibiotic cephalosporins (V) were prep'd. by using new silylating agent. 7-Aminodesacetoxy cephalosporanic acid (II) was silylated with N,N-dimethyl-O-trimethylsilylformamidinium chloride(I) to give 7-aminodesacetoxy cephalosporanic trimethyl silyl ester(III), which was acylated with anhydride (IV; R1,R2 = lower alkyl) of mixed acid and desilylated to give cephalosporin V.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

THIS PAGE BLANK (USPTO)

⑯ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑩ 公開特許公報 (A)

昭57-185291

⑩ Int. Cl.³
C 07 D 501/06

識別記号

府内整理番号
7169-4C

⑩公開 昭和57年(1982)11月15日

発明の数 1
審査請求 有

(全 5 頁)

⑩新しいシリル化剤を利用したセファロスボリ
ン化合物の製造方法

⑩特 願 昭56-190944

⑩出 願 昭56(1981)11月30日

優先権主張 ⑩1981年5月9日⑩韓国(KR)
⑩81-1606

⑩發明者 チヨイ・セオン・ヨン

韓国ソウル・カンナムーク・バ
ンポートン・シンバンボアパー
トメント 6 トン-507ホ

東信製薬株式会社

韓国ソウル特別市麻蒲区西橋洞
355-2

⑩代 理 人 弁理士 小島庸和

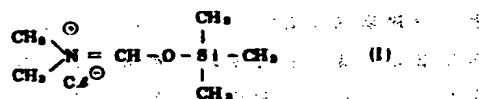
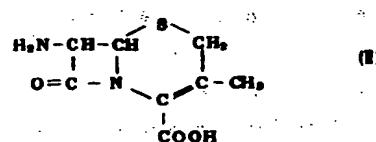
明細書

1. 発明の名称

新しいシリル化剤を利用したセファロスボリ
ン化合物の製造方法

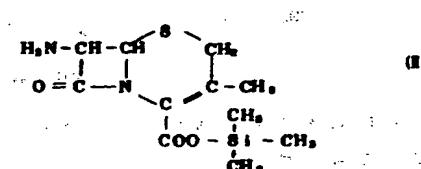
2. 特許請求の範囲

一般式(I) :

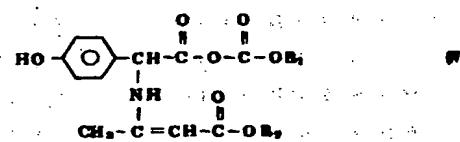
で表わされる新しいシリル化剤、N,N-ジメチ
ル-トリメチルシリルホルマミジニウムクロラ
イドを使用して、次式(II) :

で表わされる2-アミノデスマセトキシセファ

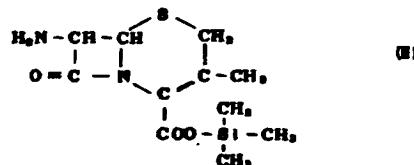
ロスボラン酸をシリル化して一般式(III) :



で示される、その他のトリメチルシリルエステルを生成せしめついで一般式(IV) :

(ただし、B₃およびB₂は低級アルキル基である)で表わされる混合酸無水物と反応させることにより該化合物をアシリ化した後に脱シリル化することを特徴とする。一般式(V) :

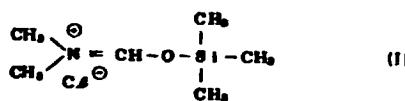
で表わされる7-アミノデスマセトキシセフアロスボラン酸をシリル化して一般式(IV)：



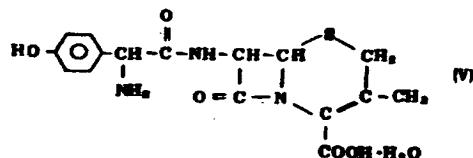
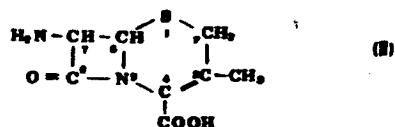
で表わされるセフアロスボリン化合物の製造方法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は一般式(II)：



で表わされる、新しいシリル化剤、N,N-ジメチル-トリメチルシリルホルマミジニウムクロライドを使用して次式(III)：

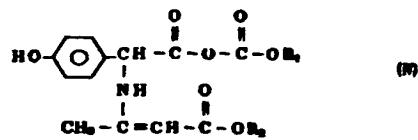


で表わされるセフアロスボリン化合物の製造方法に関するものである。

従来セフアロスボリン酸生物質を製造するには種々の公知の方法があるが、その中の代表的な幾つかの例を示せば7-アミノデスマセトキシセフアロスボラン酸または7-アミノセフアロスボラン酸にヘキサメチルジシラザンを用いてシリル化させる方法あるいはビス-トリメチルシリル酸またはビス-トリメチルシリルアセトアシドを用いてシリル化させる方法があり、これらがもっぱら用いられてきた。

これらの方法はしかしながら、いづれも高価なシリル化剤を用いる必要があり、しかも高濃度の条件下に高沸点溶媒を用いて複雑操作を行うので、7-アミノデスマセトキシセフアロス

で示される、その他のトリメチルシリルエスチルを生成せしめ、ついで一般式(IV)：



(ただし、R₁およびR₂は低級アルキル基である)で表わされる混合酸無水物と反応させることにより該化合物をアシリル化した後に脱シリル化することを特徴とする、一般式(IV)：

ボラン酸が分解する傾向があり、また反応後、反応溶媒を新しく取換えるための余分な操作が必要になるなど難点があり、製品原価の上昇を免れることができなかつた。

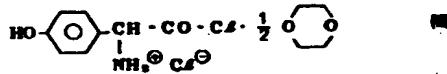
上記の方法とは別に、シリル化剤としてトリメチルクロロシランを用いてシリル化させる方法もあるが、この方法ではトリエチルアミンなどの有機塩基を使用しなければならないし、さらにお一層過酷な反応条件も必要となり、しかもシリル化率は期待しうるほど反応性が見られないでの利点があるとはいえない。

本発明では上述の従来公知の方法に見られるような難点のすべてを克服し、進歩、改良した技術的方法を新しく提供するために、シリル化剤として新しく一般式(IV)で表わされるN,N-ジメチル-トリメチルシリルホルマミジニウムクロライドを利用することを意図するものである。本発明のこの新規なシリル化剤を使用すれば、極性溶媒中で20~50%の反応率において極めて容易に7-アミノデスマセトキシセフアロス

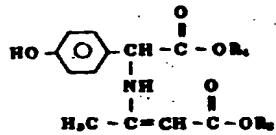
酸や7-アミノセフアロスボラン酸をシリル化することができる。

今参考のためにセフアロスボリン化合物の製造に関する公知の技術について記述すると、米国特許3985741号では7-アミノデスマセトキシセフアロスボラン酸を灰とアセトン溶液中にトリエチルアミンとともに溶解させた後、D-N-(2-メトキシカルボニル-1-メチルビニル)-E-アミノ-O-(4-ヒドロキシフェニル)酢酸ナトリウムと反応させセフアロスボリン化合物を低収率で得ている。英國特許第1240687号では7-アミノデスマセトキシセフアロスボラン酸を炭酸ナトリウム水溶液に溶解した後、得られるそのナトリウム塩を、D-(-)-E-(p-ヒドロキシフェニル)-E-(1-ブトキシカルボニルアミノ)酢酸の2,6-ルテジン塩をアルキルハロホルムートと反応して得られる酸無水物でアシル化することにより該当するセフアロスボリン化合物を製造している。しかしこの方法はアシル化工程が複雑

である。有機アミンと結合させて有機アミン塩とし、あるいはシリル化剤であるヘキサメチルジシラザン、ビス-トリメチルシリルアセトアミド、ビス-トリメチルシリル原液または有機アミン存在の下でのトリメチルクロロシランとの反応によりシリル化してカルボキシル基を保護した後、一般式回



および一般式(VII)



(ただしR₁はアルカリ金属Na₊またはK₊であり、

R₂はメチルまたはエチル基である)

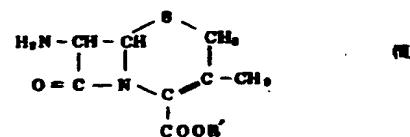
で表わされるD-ヒドロキシフェニルグリシンの活性化体と反応させ該当するセフアロスボリ

特開昭57-185291(3)

なために製造条件が不利であり、収率は低くなる。

さらに米国特許第4160863号では7-アミノデスマセトキシセフアロスボラン酸をヘキサメチルジシラザンを使用してシリル化し、D-(-)-ヒドロキシフェニルグリルクロロライド塩酸ヘミジオキサンと反応させてセフアロスボリン化合物を製造する例が報告されている。

これらの技術では、いづれも7-アミノデスマセトキシセフアロスボラン酸を次の一般式回:



(ただしR'はアルカリ金属Na₊、K₊またはR₂N₊、(たゞしR₂は低級アルキル基である)または-SI(CH₃)₂である)

の如く、その無機塩としてカルボキシル基を保

持する化合物を製造するものであつた。

本発明では7-アミノデスマセトキシセフアロスボラン酸を新規なシリル化剤N,N-ジメチル-トリメチルシリルホルマミジニウムクロロライドを使用し20~50℃で極性溶媒中で反応させると容易にシリル化することができるからかくして得られた一般式回として先に示したシリル化物を一般式回として同じく先に示した酸無水物と反応させてアシル化し、次に加水分解してシリル基及びアミノ基の保護基を除き、得られる粗製物をさらに有機溶媒中で精製することにより、一般式回で表わされる目的化合物を高収率かつ高純度で得ることができる。

次に本発明の方法をさらに詳しく説明するために実施例を示す。

実施例1

100gのアセトニトリル中に36.5グラム(0.2モル)のN,N-ジメチル-トリメチルシリルホルマミジニウムクロロライドを溶かした溶液に20グラム(0.093モル)の7-アミノデ

アセトキシセフアロスボラン酸を加えて徐々に濃度を上げ最高50%を維持しつつ搅拌を続けるとシリル化が進行し溶液は清澄となる。

上記溶液は0℃に冷却しておく一方、別の反応容器に50mLのアセトニトリルと100mLのN,N-ジメチルホルムアシドを入れ、これに10mLのN,N-ジメチルベンジルアミンを加えて-30℃に冷却した後、13mLのエチルクロロホルムートを加える。これにつづいて速に35グラムのD-N-(2-エトキシカルボニル-1-メチルビニル)-ε-アミノ-ε-(4-ヒドロキシフェニル)酢酸を加えて反応させる。30分間同一温度で搅拌をつづけた後、前記の冷却しておいたシリル化7-アミノデスマセトキシセフアロスボラン酸溶液を、低温-30℃を維持しつつ1時間に亘つて加え、さらにビリジンを徐々に加え度を5~6に調節する。同一温度でさらに2時間反応させ水を加えると清澄な溶液となるのでなお1時間搅拌後30mLのアセトニトリルを滴加し以後一晩攪拌する。

実施例3

500mLの容器に35グラムのD-N-(2-エトキシカルボニル-1-メチルビニル)-ε-アミノ-ε-(4-ヒドロキシフェニル)酢酸ナトリウムをとり、250mLのN,N-ジメチルアセトアミドを加えて徐々に冷却し、-10℃になつたときこの温度を維持しつつ、100mLのN,N-ジエチルベンジルアミンと19グラムの1-ブトキシカルボニルクロライドを加えて同一温度下1時間半の間反応させる。

別に他の500mLの容器に20グラムの7-アミノデスマセトキシセフアロスボラン酸をとり、100mLのN,N-ジメチルアセトアミド及び本発明の新しいシリル化剤たるN,N-ジメチル-トリメチルシリルホルマミジニウムクロライド37グラムを加えて徐々に加温し50℃以下で溶解させる。これを冷却した後、先に反応させて得た混合液無水物の冷却溶液に過度に加え、-10℃にて2時間搅拌を続ける。この間適当な有機アミン(ビリジン、トリエチ

特開昭57-185291(4)

アミノ)を加え、アセトニトリルで洗つてから65%アセトニトリル水溶液中に分散させ20~30℃で30分間搅拌後伊通して乾燥すれば目的化合物7-(D-ε-アミノ-ε-(4-ヒドロキシフェニル)アセトアミド)-デスマセトキシセフアロスボラン酸25グラムが得られる。

このものは薄層クロマトグラフィー(Rf=0.28、シリカゲル60被覆板)および化学分析(含量93.0mg/g、水分4.5%、濃度4.8%、比旋光度+16.1°(1%、H₂O)、吸収量99.4%、塩基含量99.6%)により目的化合物であることが確認された。

実施例2

実施例1と同様の操作により、32グラムのD-N-(2-メトキシカルボニル-1-メチルビニル)-ε-アミノ-ε-(4-ヒドロキシフェニル)酢酸ナトリウムを使用して目的化合物24グラムを得た。その分析結果は実施例1と同じであつた。

ルアミン、ジエチルアミン、ルチジンまたはビュリジンなどを使用して反応液の濃度を6~7%に調節する。

反応調節後100mLの水を加えて一夜搅拌を続けると目的化合物が粗製結晶状生成物として析出する。これを伊通してアセトニトリルで洗い、乾燥すると35グラムの生成物が得られる。

本生成物中の目的化合物の含有量は80%であつた。

実施例4

前記実施例3で得られた粗製生成物の結晶を100mLの水及び200mLのアセトニトリルでスラリー化し、温度を30~40℃に高めて希塩酸を徐々に加えると清澄な溶液となる。この溶液を加压伊通して不溶物を除去し、温度を40~50℃に維持しながらジエチルアミンを少しつづ適当に加える。沈殿が析出するからさらに2時間室温下に搅拌を続ける後伊通し洗浄し、乾燥すれば目的化合物28グラムを得る。化合物の同定結果は実施例1の結果と完全に一致する。

致した。

特開昭57-185291(5)

特許出願人 東信製薬株式会社

代理人 弁理士 小島周郎

THIS PAGE BLANK (USPTO)